· 综述 ·

罕见病诊治及全过程管理：全科医师的作用不可或缺

顾洁，黄延焱*

200040 上海市，复旦大学附属华山医院全科医学科 复旦大学附属华山医院罕见病中心
*通信作者：黄延焱，主任医师；E-mail：hyiwen94@hotmail.com

【摘要】　罕见病是发病率低且诊治和管理难度极大的一组疾病。随着医疗技术的发展，近年来罕见病逐步开始受到关注。作为健康守门人和患者及其家庭的健康管理者，很多国家的全科医生开始被纳入罕见病管理框架中。文章介绍了全科医生参与罕见病诊治和管理的现状，包括在管理流程中的角色，为之付出的努力和罕见病知识方面的不足。尽管全科医生在罕见病识别上还存在挑战，但大部分全科医生有意愿通过提高对罕见病的认识和改善培训，他们可以有效地参与罕见病患者的全程管理，在早期识别、协调治疗和提供综合服务方面扮演着重要角色。

【关键词】　少见病；全科医生；全程管理；诊断；治疗
【中图分类号】　R 364　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0925

Diagnosis and Comprehensive Management of Rare Diseases：the Indispensable Role of General Practitioners

GU Jie[1]，*HUANG Yanyan*[1*]
Huashan Rare Disease Center and General Practice/Huashan Hospital Shanghai Medical College，Fudan University，Shanghai 200040，China
Corresponding author：HUANG Yanyan，Chief physician；E-mail：hyiwen94@hotmail.com

【Abstract】　Rare diseases，characterized by low prevalence and significant challenges in diagnosis and management，have increasingly gained attention in recent years due to advancements in medical technology. As gatekeepers of health and managers of patient and family health，general practitioners in many countries are now being integrated into the framework for managing rare diseases. The article discusses the current status of general practitioners in the diagnosis and management of rare diseases，including their role in the management process，efforts made，and the lack of knowledge about rare diseases. It highlights that despite challenges in recognizing rare diseases，most general practitioners are willing to improve their awareness and training. They can effectively participate in the comprehensive management of patients with rare diseases，playing a vital role in early identification，coordinating treatment，and providing integrated services.

【Key words】　Rare diseases；General practitioners；Comprehensive management；Diagnosis；Therapy

罕见病由于其发病率低、类型多样且病因复杂，常给患者及其家庭带来巨大的心理和经济负担。尽管每种罕见病的患者数量有限，但全球范围内罕见病患者的总数却相当庞大。在这个背景下，作为患者接触健康系统的第一线，全科医师的作用显得尤为重要。全科医师不仅是罕见病获得及早诊治的关键，也是协调专业医疗资源、提供持续护理及支持患者等疾病全流程管理的中心人物。

然而，全科医师面对的挑战也不容小觑。由于罕见病的特殊性，即便是经验丰富的全科医师可能也难以识别和管理这些疾病。这就要求全科医师既需要具备广泛的医疗知识，还需要具备获得最新研究成果和治疗资源的能力。全科医师在罕见病患者的治疗过程中，必须与专科医生、医疗机构以及患者家庭建立有效的沟通和合

引用本文：顾洁，黄延焱.罕见病诊治及全过程管理：全科医师的作用不可或缺［J］. 中国全科医学，2024.DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0925.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
GU J，HUANG Y Y.Diagnosis and comprehensive management of rare diseases：the indispensable role of general practitioners［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］

作，确保患者能够接受最佳的诊治和照顾。

本文旨在探讨全科医师在罕见病诊治及全过程管理中的关键作用，阐述全科医师在提高疾病识别率、促进跨专业合作和支持患者及家庭过程中所面临的挑战，强调全科医师在罕见病管理中的重要作用。

1 罕见病的流行病学概况

世界卫生组织将罕见疾病定义为“罹患人数占总人口的 0.65‰ ~1‰之间的疾病或病变”[1]。欧洲在 1999 年对罕见病的定义是发病率 <50/10 万人[2]，日本和台湾对罕见病的定义是发病率 <1/ 万人，美国是按照本国人口中的患病人数来定义，患病人数 <20 万，也就是 <6/ 万人。《中国罕见病定义研究报告 2021》对中国罕见病做了定义：即“新生儿发病率 <1/ 万人、患病率 <1/ 万人、患病人数 <14 万的疾病划入罕见病”[3]，这个定义既考虑了患病率也考虑了患病人数。80% 的罕见病是源于基因的错误编译，是由突变或遗传基因缺陷而导致的先天性基因病、肿瘤、神经系统疾病，被称为罕见遗传病[4]。除了遗传因素外，其他 20% 左右的罕见病包括罕见癌症、自身免疫性疾病以及感染性疾病[5]。50% 罕见病患者是儿童，约 30% 的罕见病婴幼儿其生存期不超过 5 岁[6]。也有些罕见病中晚年起病，临床表现多样、症状不典型、缺乏诊断工具。部分罕见病因与常见病多发病症状类似而容易被误诊，上述情况均会影响罕见病发病率的预测，导致发病率被低估[7]。

虽然罕见病在人群中的发病率很低，但如果国家人口基数较大的话，罕见病的患病总人数并不少。在美国，罕见病患病总数占到美国总人口的 10%[8]。14 亿人口的中国有 4900~8200 万人患有罕见疾病。无论确切的数字如何，罕见病给社会带来的负担都是巨大的[9]。

2 罕见病诊治和管理的困境

罕见病的管理和诊治存在诸多困难。罕见病种类多，疾病具有散发性、多样性、复杂性的特点，从医学和经济角度考虑，为单个罕见病建立研究机构和医疗保健制度并不具备可行性[10]。虽然在过去十年，罕见病的识别、诊断及治疗手段都有了很大的提高，但无论是国际还是国内，目前的医疗体系及制度仍然很难满足罕见病的诊断和治疗。

罕见病患者及其家属在寻求诊治的过程中都曾面临着诸多困境，包括如何获得高质量罕见病医疗服务，专科医院与全科医疗之间的有效联结以及全面的社会支持等[11]。多数罕见病患者在确诊前常往来于多家医疗机构就诊，重复检查、多重用药并不少见，增加了患者及家庭的经济负担。目前研究显示，获得准确的罕见病诊断平均耗时为 5 年，需要经历 7.5 个医师的就诊过程，一半的罕见病患者至少经历过一次误诊。即使得到确诊，超过一半的罕见病患者并未得到过专业的小组支持。患者在漫长的寻求诊治过程中，常被误解、孤立、茫然、绝望和无助的情绪所困扰。罕见病患者得不到及时诊治就可能导致永久性的脏器受损，降低生活质量，增加医疗支出及家庭负担，他们在职业和社会融合以及独立生活方面会遭遇各种困难[12]。

在罕见病药物开发方面，*The EveryLife Foundation for Rare Diseases* 报告显示 95% 的罕见病缺乏 FDA 批准药物[13]。各国在建立了罕见病的体系后，都加快了针对罕见病治疗的孤儿药的研发及上市。到 2015 年底，在欧洲有针对 107 个罕见病治疗的 108 个孤儿药得以上市，美国上市的孤儿药是 432 个。这些上市药物远不能满足 6 000 多个罕见病的治疗需求[14]。

在罕见病临床研究领域，目前面临几个阻碍：数据收集困难、临床研究及研究方法认识不足、缺乏研究资金、过度的监管体系、对隐私条例刻板解读、缺乏透明度、过度复杂或者不能满足实际需求的调节机制及缺乏足够的临床研究机构[14]。罕见病的大型随机对照研究常需要国际或者国内多中心的合作才能完成。在国际合作领域，国家之间会存在法律及伦理的壁垒，比如患者信息交流及知情同意、医疗保险支付能力、临床研究机构的资质认证、信息保护条例及被研究者的补偿机制等，这些都对合作的机构及监测、随访提出很高的要求。保证高质量数据的收集及资料保存也是目前亟待思考的。

3 国际社会为应对罕见病管理困境所做的努力

为了应对这一困境，WHO 鼓励各个国家建立和实施相应的政策和计划，以改善罕见病的诊断、治疗和支持[15]。通过建立患者注册系统来收集患者数据，帮助医务人员更好地了解罕见病的发病率、临床特征以及治疗结果。创建专门的罕见病中心、提供患者支持服务、制定药品价格政策。WHO 提出，为提高医疗专业人员对罕见病的意识，需要培训医疗人员，使其更好地理解和诊断罕见病，有助于帮助患者获得及时和精准的医疗服务。在科学研究方面，WHO 鼓励罕见病的基础研究、流行病学研究，支持罕见病药物的研发，并通过促进国际研究合作等方式来实现上述目标[16]。WHO 强调国际间合作及协作的重要性，包括医疗专业人员之间及其与患者组织之间的合作。共享信息资源和经验对于罕见病的管理至关重要。在罕见病管理中，另一个重要措施是向公众、医疗专业人员和政策制定者进行相关知识宣教，消除罕见病的社会偏见[17]。在 WHO 的指导原则下，各国正建立符合自己国情的罕见病管理模式。

法国的罕见疾病卫生部门（FSMR）致力于促进罕见病的快速确诊，该部门协调罕见病中心（Centres de

Référence Maladies Rares，CRMR）、能力中心、资源中心、诊断和研究机构、教育、社会和医疗机构、病人协会和其他合作伙伴（包括私人）的关系，通过其区域卫生项目确保卫生专业人员了解及获得这些资源[18]。

德国的罕见病管理是由德国罕见病信息中心（Deutsches Netzwerk für seltene Erkrankungen e.V.，DNET）等机构来协调，其宗旨是促进医务工作者与罕见病领域专家合作和交流、宣传罕见病诊治的专业知识；利用现代信息和通信技术，给边远地区提供远程的专业医疗服务，协助当地医疗人员就地诊治罕见病；鼓励针对罕见病患者的治疗采用多学科诊治方法[19]。DNET认为患者组织在以患者为中心的罕见病管理中日益重要，在维护健康、处理问题以及培养健康生活方式等方面均发挥着重要作用[20]。

在英国的国家卫生服务体系（NHS）中，全科医生中扮演着罕见病管理的关键角色，患者通常需要通过全科医生（General Practitioner，GP）的转介来获得专业的罕见病医疗服务[21]。当患者出现症状或疾病迹象时，他们首先咨询家庭医生或全科医生，由全科医师进行初步的评估和必要的测试。若全科医生认为患者的病症可能与罕见病有关，其会将患者转介至罕见病中心（UK Rare Disease Centre）并附上转介信，详细说明患者的病症、病史以及为何需要专业的罕见病诊治服务。罕见病中心的医疗团队将对患者进行评估，并制定相应的诊疗计划，包括进一步的诊断措施、治疗方案、遗传咨询以及患者和家庭的支持服务。在整个过程中，全科医生、患者和罕见病中心之间通常会有紧密的协作，以确保患者获得最佳的医疗护理。

日本厚生省和日本医学研究开发机构于2015年启动了罕见和未确诊疾病倡议（IRUD）。IRUD旨在寻求由医学专家和患者本身组成的网络，构建综合医疗网络和国际兼容的数据共享框架，与现有的下一代基因测序能力相协同。IRUD并不仅限研究部门的参与，也吸纳当地初级保健医生、护士和护理人员、患者及其家人参与[22]。当患者首次进入IRUD网络时，初级保健诊所将使用规定的格式来收集患者临床信息，诊治出现困难时，初级保健医生可以考虑将患者转介到IRUD临床中心。

近年来，为加强我国罕见病管理，国家卫健委联合科技部、工业和信息化部、国家药监局发布了我国《第一批罕见病目录》和《第二批罕见病目录》，迄今共有207种罕见病被纳入目录。同时，还制定了《罕见病诊疗指南》，对121种疾病逐一明确诊疗指南，并依托行业组织开展医务人员培训，提高罕见病规范化诊疗能力[23]。2019年，我国遴选324家医院组建全国罕见病诊疗协作网，建立国家罕见病多学科诊疗平台，建立双向转诊、远程会诊机制，充分发挥优质医疗资源辐射带动作用，不断缩短患者平均确诊时间。我国罕见病病例信息登记制度也已经全面开展，截至2023年9月底，已登记罕见病病例约78万例[24]。

4 全科医生在罕见病管理中的作用及挑战

4.1 全科医生在罕见病管理中的角色

从各国的罕见病管理体系中，可以发现罕见病的诊治不是单纯由专科医院或者专科医生来承担诊治及管理任务，各主要国家的罕见病管理模式或多或少都涉及到社区医疗机构和全科医生，其原因在于，在国家的公共健康体系中，全科医师承担着健康守门人的作用，居民通过签约家庭医生/全科医师可以方便的得到医疗诊治和照护。将全科医生纳入为罕见病患者及家属提供医疗服务及健康支持的网络中，有助于罕见病患者的诊疗方案实施及随访。从目前欧美已有的罕见病管理模式及体系来看，全科医生在罕见病管理框架中参与的工作及作用主要体现在：（1）早期识别和初步诊断。全科医生是患者接触医疗系统的第一线，他们在罕见病的早期识别和初步诊断中扮演着关键角色。通过详细的家族病史收集、记录呈现症状和体征，并及时向专科服务进行转介[25]。（2）多学科协调管理。全科医生在发展和执行健康管理计划以及协调医患关系中具有重要作用。他们为患者提供心理社会支持，为患者及其家庭提供支持团体信息，帮助他们获得政府和慈善支持，并指导常规的预防性护理，及筛查潜在的罕见病并发症[25]。（3）罕见病的基因组学信息咨询。随着基因组学领域的进步，越来越多的患者通过研究项目或商业公司获得基因测试。患者及其家庭有可能需要全科医生解读结果并给出建议，全科医生应具备传达测序基因组信息、了解其影响并制定适当管理措施的知识和技能。英国NHS旗下的HEE基因组计划为全科医生设立了初级保健咨询和指导角色。全科医生可以利用NICE的Clinical Knowledge Summaries和NHS网站等资源，了解基因组学在罕见病诊断中的重要性[26]。（4）维护医疗公平性。以全科医生为核心的初级保健战略应特别注重采取减少医疗不平等的措施，包括在初级保健资源有限的情况下提供标准化医疗方案，最大限度地提高罕见病患者及其家庭的利益[27]。

在中国，全科医生在管理罕见病患者的过程中，也提供了一些经验。张诗敏等[28]通过对一例签约的罕见病患者诊治过程总结，认为全科医生在罕见病的诊断和持续管理方面可发挥重要作用：首先，对已确诊的罕见病，全科医生可以在家庭生育计划、家族预防和遗传咨询上发挥作用；其次，全科医生可以整合社区卫生服务机构内的资源，通过预约、转诊平台帮助患者转介至专

科医院和综合性医院，减少患者无效奔波及经济负担，提高医疗卫生资源使用效率；最重要的是，罕见病的治疗是一个漫长的过程，病程达数年或数十年，全科医生在这个过程中可以给予患者持续的人文关怀和精神疏导，及时解释药物的不良反应、合理调整药物剂量及使用方法，缓解患者压力、提高服药依从性，对改善生命质量起着重要作用。本团队建议建立罕见病领域专家、全科医生、患者代表组成的罕见病管理小组，该小组在提供连续性护理、帮助患者与专家沟通、协调复杂的管理以及心理支持方面可发挥重要的作用。

4.2 全科医生在罕见病管理中的挑战

在实际工作中，不论是综合性医院的全科门诊还是社区 / 基层医疗机构的全科医师均有机会接诊罕见病患者。在英国、法国、澳大利亚和日本等国家，全科医生常是第一个接触到罕见病患者的医疗工作者。部分罕见病患者常因难以归类某一专科的症状及体征，或者因多种疾病诊断难以在专科完成治疗而来就诊。全科医生在接诊和管理罕见病患者时，会面临更多的挑战，包括对疾病识别困难、诊治延误、信息及医疗资源不足等。研究发现，全科医生虽然在管理多种慢性躯体疾病及居民健康方面具备丰富的专业知识，但 70% 以上的全科医生仍旧难以识别或管理罕见疾病。当罕见病患者在诊室详细叙述疾病发生和发展经过时，全科医生常会感觉超出了自己的专业知识范围，无法推进下一步诊疗或提供帮助。一项针对 66 名全科医生的线上问卷调查显示，在罕见病的诊治过程中，全科医师面临着很多的困惑：如何诊断、缺乏专家的指导及缺乏对罕见病的警觉。此外，当部分罕见病患者的临床表现为常见病的症状和体征时，全科医生更倾向按自己熟悉的疾病进行诊断，导致这些患者得不到及时的诊断和治疗。部分全科医生已经意识到需要提高自身对罕见病的警觉性及诊治水平。CROWE[21] 在 2020 年的 *British Journal of General Practice* 撰文写到，作为全科医生，当接诊患者出现下述情况时，应该要考虑到罕见病的特性：咨询某一个基因相关的疾病、主诉多次就诊无法确诊、常为一些无法解释的症状和体征到全科就诊、对无法解释的症状或者体征考虑基因检测、本次就诊前已于很多专科就诊、咨询过很多的专家、同时出现多个不相关的症状或者体征、家族中有类似症状和体征者等。

有调查表明，93% 的 GP 愿意参与罕见病的知识培训，提高为罕见病患者服务的能力[29]。但目前全科医师的教育及培训体系并没有纳入罕见病的专业知识培训，大多数全科医生认为自己从未接受过罕见病的培训及指导，这导致他们在罕见病诊治能力上的欠缺。英国的医科学生在意识到医学培训中缺乏罕见病的相关知识后，于 2011 年创立罕见病医疗中心（M4RD），旨在推动医学生和临床医生对罕见病的转变态度，改善患者就诊过程中的感受并最大限度地减少诊断延迟。

对于全科医生在罕见病的基因组学知识方面的挑战仍然在于信息获取和受训途径缺乏。英国的一项调查显示，41% 的全科医生没有听说过英国基因组学 10 万基因组项目。极少数全科医师（4%）会访问罕见病特定的互联网站（Orphanet，OMIM）。25% 的全科医师不确定如何回应消费者的商业基因测试报告，41% 的全科医师通常将此类报告咨询转发给当地基因服务部门，增加了当地遗传及相关疾病咨询服务的负担[30]。超过 70% 的全科医师更喜欢在线学习。欧洲罕见病联合计划提供了多项面向医疗专业人员的培训活动，包括在线研讨会、实体工作坊和课程。美国的罕见病临床研究培训计划为早期临床研究人员提供网络学习、科学写作、资金申请以及与小团体一起工作的经验。另外，考虑到目前已知罕见病种类数量巨大，需要一个能够轻松访问、信息准确的平台，以协助全科医师及早做出诊断，提供最佳管理和支持。美国国家罕见疾病组织提供了罕见病数据库以及教育资源，致力于提高医疗专业人员对罕见病的认识，并通过继续医学教育（CME）项目提供相关支持[31]。

作为初级医疗保健医生，全科医生和罕见病中心之间的衔接管理尤为重要。德国进行了一项对 1500 名随机选择的初级保健医生匿名邮件调查研究，问卷问题包括：关于罕见病中心及其运作方式的知识、对合作的罕见病中心的满意度，以及对罕见病中心的期望和需求；此外，还与已经将患者转介到中心的 15 名全科医生进行了深入的电话访谈；结果表明 45.6% 全科医生知晓如何将患者转介至罕见病中心，但对中心主要诊治的罕见病种类普遍缺乏了解。为改善罕见病患者的医疗保健，需要加强全科医生和罕见病中心之间的相互联系。建议罕见病中心的目标和功能设立应该更加明确，罕见病中心和初级保健医生之间的衔接管理应加快改善，应考虑全科医生在罕见病诊治及管理中的关键作用，并提议增加政府的财政支持[32]。

5 思考和展望

随着基因检测技术及诊治技术的快速发展，越来越多的罕见病进入大众的视野，罕见病患者群体得到了全社会越来越多的关注。联合国开发计划署曾作如下表述："如果一个国家没有充分而公平地满足罕见病患者的需求，就不能宣称已经实现了全民医疗保健。"全科医生在罕见病这个复杂管理网络中，应发挥着自身的作用，包括初诊、转介、高危人群识别、患者持续性管理、医疗资源协调、患者及家庭的支持等，应成为罕见病管理中不可或缺的一环。全科医生在罕见病管理中也存在着

许多需要提升和完善之处，因此引发了相关思考：

首先，包括我国在内的许多国家的全科医生在受训过程中，罕见病的培训内容几乎是空白，导致全科医生缺乏罕见病诊疗的警觉性和主动意识。在医学生受训早期就进行相关医疗知识培训是非常重要和有意义的，这是全科医生在罕见病初诊和持续管理时能更有效发挥作用的基础。

其次，当全科医生具备了罕见病的基本专业知识，将其纳入全科诊治及服务视角时，其对罕见病的管理也不应只是疾病的诊治，应覆盖心理和社会层面的关注和支持。这是罕见病患者更需要注重和关注的问题。

再次，全科医生的工作模式对罕见病管理来说具备得天独厚的优势。家庭医生制度带来了相对长期稳定的医患关系，在工作范围上也覆盖患者的家庭，以罕见病患者及其家庭的健康档案为基础的健康管理可以开展诸多项目，包括罕见病患者基因资料库的采集、生育咨询、罕见病早期识别、罕见病家庭健康教育等。

最后，全科医生掌握着社区的各种健康资源，全科医生接触和了解罕见病管理框架中的各种信息和资源对患者及其家庭来说有助于提高医疗服务的可及性。这些信息包括：各罕见病中心的信息，转介途径，罕见病患者如何获得药物，罕见病患者的基本医疗制度信息，社区为罕见病患者提供的其他支持资源等。

全科医生加入到罕见病管理的另一个优势是，与擅长罕见病诊治的专科医生之间进行合作，有助于全科与专科在患者诊治和管理上的互相协助，将罕见病患者的医疗健康服务提升到更高的水平。三甲医院的全科医学科利用平台优势，采用全专结合的模式，对罕见病患者的诊治和管理已初步具备能力，有希望将这些经验推广至社区。

总之，随着罕见病管理模式的逐步完善，罕见病将被更多的“看见”，因此而不再“罕见”。在可以预见的未来，全科医生将不可避免地加入罕见病管理和诊治流程，不可能置身事外。全科医学的性质决定了全科医生在罕见病管理中的重要性。

作者贡献：顾洁负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；黄延焱负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

顾洁 https://orcid.org/0009-0001-8614-4683。

参考文献

[1] SCHAAF J，SEDLMAYR M，SCHAEFER J，et al. Diagnosis of Rare Diseases：a scoping review of clinical decision support systems［J］. Orphanet J Rare Dis，2020，15（1）：263. DOI：10.1186/s13023-020-01536-z.

[2] LARIZZA L，CUBELLIS M V. Rare diseases：implementation of molecular diagnosis，pathogenesis insights and precision medicine treatment［J］. Int J Mol Sci，2023，24（10）：9064. DOI：10.3390/ijms24109064.

[3] 潘锋. 罕见病需要构建多层次医疗服务与保障体系［J］. 中国医药导报，2022，19（7）：1-6.

[4] POGUE R E，CAVALCANTI D P，SHANKER S，et al. Rare genetic diseases：update on diagnosis，treatment and online resources［J］. Drug Discov Today，2018，23（1）：187-195. DOI：10.1016/j.drudis.2017.11.002.

[5] RĘKA G，STEFANIAK M，LEJMAN M. Novel molecular therapies and genetic landscape in selected rare diseases with hematologic manifestations：a review of the literature［J］. Cells，2023，12（3）：449. DOI：10.3390/cells12030449.

[6] GUNNE E，MCGARVEY C，HAMILTON K，et al. A retrospective review of the contribution of rare diseases to paediatric mortality in Ireland［J］. Orphanet J Rare Dis，2020，15（1）：311. DOI：10.1186/s13023-020-01574-7.

[7] SOLAZZO A，TESTA F，GIOVANELLA S，et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease（ADPKD）：a meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian Province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition［J］. PLoS One，2018，13（1）：e0190430. DOI：10.1371/journal.pone.0190430.

[8] YANG G，CINTINA I，PARISER A，et al. The national economic burden of rare disease in the United States in 2019［J］. Orphanet J Rare Dis，2022，17（1）：163. DOI：10.1186/s13023-022-02299-5.

[9] NGUENGANG WAKAP S，LAMBERT D M，OLRY A，et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases：analysis of the Orphanet database［J］. Eur J Hum Genet，2020，28（2）：165-173. DOI：10.1038/s41431-019-0508-0.

[10] ZHU Q，NGUYEN D T，SHEILS T，et al. Scientific evidence based rare disease research discovery with research funding data in knowledge graph［J］. Orphanet J Rare Dis，2021，16（1）：483. DOI：10.1186/s13023-021-02120-9.

[11] BOGART K，HEMMESCH A，BARNES E，et al. Healthcare access，satisfaction，and health-related quality of life among children and adults with rare diseases［J］. Orphanet J Rare Dis，2022，17（1）：196. DOI：10.1186/s13023-022-02343-4.

[12] BENITO-LOZANO J，ARIAS-MERINO G，GOMEZ-MARTINEZ M，et al. Psychosocial impact at the time of a rare disease diagnosis［J］. PLoS One，2023，18（7）：e0288875. DOI：10.1371/journal.pone.0288875.

[13] SCHLANDER M，GARATTINI S，HOLM S，et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders［J］. J Comp Eff Res，2014，3（4）：399-422. DOI：10.2217/cer.14.34.

[14] RATH A，SALAMON V，PEIXOTO S，et al. A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases：what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome?［J］. Trials，2017，18（1）：



556. DOI：10.1186/s13063-017-2287-7.

[15] CHUNG C C Y，PROJECT H K G，CHU A T W，et al. Rare disease emerging as a global public health priority [J] . Front Public Health，2022，10：1028545. DOI：10.3389/fpubh.2022.1028545.

[16] HAN Q Q，FU H T，CHU X Y，et al. Research advances in treatment methods and drug development for rare diseases [J] . Front Pharmacol，2022，13：971541. DOI：10.3389/fphar.2022.971541.

[17] TUMIENE B，PETERS H，MELEGH B，et al. Rare disease education in Europe and beyond：time to act [J] . Orphanet J Rare Dis，2022，17（1）：441. DOI：10.1186/s13023-022-02527-y.

[18] AMSELEM S，GUEGUEN S，WEINBACH J，et al. RaDiCo，the French national research program on rare disease cohorts [J] . Orphanet J Rare Dis，2021，16（1）：454. DOI：10.1186/s13023-021-02089-5.

[19] REINHARD C，BACHOUD-LÉVI A C，BÄUMER T，et al. The European reference network for rare neurological diseases [J] . Front Neurol，2021，11：616569. DOI：10.3389/fneur.2020.616569.

[20] PATTERSON A M，O'BOYLE M，VANNOY G E，et al. Emerging roles and opportunities for rare disease patient advocacy groups [J] . Ther Adv Rare Dis，2023，4：26330040231164425. DOI：10.1177/26330040231164425.

[21] CROWE A，MCANENEY H，MORRISON P J，et al. A quick reference guide for rare disease：supporting rare disease management in general practice[J]. Br J Gen Pract，2020，70(694)：260-261. DOI：10.3399/bjgp20X709853.

[22] TAKAHASHI Y，MIZUSAWA H. Initiative on rare and undiagnosed disease in Japan [J] . JMA J，2021，4（2）：112-118. DOI：10.31662/jmaj.2021-0003.

[23] 胡国梅 张真真 . 为罕见病患者点燃希望之光——我国首部罕见病诊疗指南正式发布 [J] . 中国药物经济学，2019，14（2）：129.

[24] 张文，许莹，张欣欣 我国罕见病健康数据监测平台的建设现状及展望 [J] . 现代医院，2023，23（9）：1317-1319.

[25] ELLIOTT E，ZURYNSKI Y. Rare diseases are a 'common' problem for clinicians [J] . Aust Fam Physician，2015，44（9）：630-633.

[26] RICHARDS D. NHS clinical knowledge summaries [J] . Evid Based Dent，2009，10（4）：118-119. DOI：10.1038/sj.ebd.6400690. [PubMed]

[27] GKIOULEKA A，WONG G，SOWDEN S，et al. Reducing health inequalities through general practice [J] . Lancet Public Health，2023，8（6）：e463-e472. DOI：10.1016/S2468-2667（23）00093-2.

[28] 张诗敏，王军霞 . 从罕见病看全科医生的能力与作用 [J] . 中国全科医学，2019，22（28）：3468-3470. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.368.

[29] WALKOWIAK D，DOMARADZKI J. Are rare diseases overlooked by medical education? Awareness of rare diseases among physicians in Poland：an explanatory study [J] . Orphanet J Rare Dis，2021，16（1）：400. DOI：10.1186/s13023-021-02023-9.

[30] EVANS W R H，TRANTER J，RAFI I，et al. How genomic information is accessed in clinical practice：an electronic survey of UK general practitioners [J] . J Community Genet，2020，11（3）：377-386. DOI：10.1007/s12687-020-00457-5.

[31] HAJEK C. Genomic medicine in primary care [J] . S D Med，2017，Spec（No）：62-65.

[32] DRUSCHKE D，KRAUSE F，MÜLLER G，et al. Potentials and current shortcomings in the cooperation between German centers for rare diseases and primary care physicians：results from the project TRANSLATE-NAMSE [J] . Orphanet J Rare Dis，2021，16（1）：494. DOI：10.1186/s13023-021-02106-7.

（收稿日期：2024-03-15；修回日期：2024-09-05）

（本文编辑：崔莎）